

PTO 03-4449

Japanese Kokai Patent Application
No. Hei 3[1991]-255037

GLYCYRRHIZIN

Takayasu Morita et al.

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
WASHINGTON, D.C. JULY 2003
TRANSLATED BY THE RALPH MCELROY TRANSLATION COMPANY

JAPANESE PATENT OFFICE (JP)
PATENT JOURNAL
KOKAI PATENT APPLICATION NO. HEI 3[1991]-255037

Int. Cl. ⁵ :	A 61 K 47/14 9/48 9/52 31/70
-------------------------	---------------------------------------

Sequence Nos. for Office Use:	7624-4C 7624-4C 7624-4C 7431-4C
-------------------------------	--

Filing No.:	Hei 2[1990]-52350
-------------	-------------------

Filing Date:	March 2, 1990
--------------	---------------

Publication Date:	November 13, 1991
-------------------	-------------------

Number of claims:	1 (Total 4 pages)
-------------------	-------------------

Examination Request:	Not filed
----------------------	-----------

GLYCYRRHIZIN

[urichirurichin Seizai]

Inventors:	Takayasu Morita et al.
------------	------------------------

Applicant:	Santen Pharmaceutical K.K.
------------	----------------------------

Claims

Glycyrrhizin preparations characterized by blending fatty acid glycerides in glycyrrhizin (glycyrrhizic acid; glycyrrhizinic acid) or salts thereof and coating same with an enteric film.

Detailed explanation of the invention

Industrial application field

This invention pertains to glycyrrhizin preparations with enhanced migration into the bloodstream.

Prior art, problems to be solved by the invention and means to solve

Glycyrrhizin or salt thereof is used alone or formulated with amino acids in oral preparations or injection preparations for treating liver diseases such as hepatitis or liver disorders, allergic diseases such as drug eruptions or allergic bronchitis, or other inflammatory symptoms.

However, due to degradation by gastric acid or metabolism from the initial passage in the liver, a report showed that glycyrrhizin was hardly detected in the blood in oral administration (Chiryogaku, 7(5), 704 (1981)). Also, in the case of patients with hepatic diseases that require long-term administration, administering hypodermic injection is a tremendous burden to the patients. On the other hand, a preparation for rectal administration was reported recently (Japanese Kokai Patent Application No. Hei 1[1989]-294619), but from the standpoint of a patient, the most convenient way of administration is an oral preparation. Therefore, it is necessary to investigate and develop means for administering an oral preparation to increase the blood concentration of glycyrrhizin.

Teaching of the invention

The present invention pertains to glycyrrhizin preparations characterized by blending fatty acid glycerides with glycyrrhizin or salts thereof and coating the same with an enteric film.

The aforementioned salts can be any salt as long as it is pharmaceutically acceptable, and metal salts such as those of potassium and sodium, and ammonium salt can be cited as the examples.

Glycyrrhizin or salts thereof is used alone or formulated with amino acids in oral preparations or injection preparations for treating liver diseases such as hepatitis or liver disorders, allergic diseases such as drug eruptions or allergic bronchitis, or other inflammatory symptoms.

However, due to degradation by gastric acid or metabolism from the initial passage in the liver, a report showed that glycyrrhizin was hardly detected in the blood in oral administration (Chiryogaku, 7(5), 704 (1981)). Also, in the case of patients with hepatic diseases that require long-term administration, administering hypodermic injection is a tremendous burden to the patients. On the other hand, a preparation for rectal administration was reported recently (Japanese Kokai Patent Application No. Hei 1[1989]-294619), but from the standpoint of a patient, the most convenient way of administration is an oral preparation. Therefore, it is necessary to investigate and develop means for administering an oral preparation to increase the blood concentration of glycyrrhizin.

Accordingly, the present inventors had conducted rigorous investigations on this particular problem, and as a result, discovered that the concentration of glycyrrhizin in the blood can be increased by blending glycyrrhizin or salts thereof (all referred to as glycyrrhizin hereafter) with fatty acid glycerides and coating the same with an enteric film.

An experiment was conducted to investigate the absorption of the preparations of the present invention in the digestive tract using rats. Detailed data are shown in the section of absorption experiment. When a solution of glycyrrhizin in physiological saline solution was administered into the stomach or duodenum, there was hardly any glycyrrhizin detected in the blood. Also, when a preparation of glycyrrhizin dispersed in fatty acid glycerides was administered into the stomach, there was no glycyrrhizin detected in the blood either. On the other hand, when the preparation of glycyrrhizin dispersed in fatty acid glycerides was administered into the duodenum, glycyrrhizin was detected in the blood. The result suggests that, when glycyrrhizin is directly administered into the intestines, glycyrrhizin can be absorbed through an absorption-enhancing effect if it is diffused by substances such as fatty acid glycerides having surface activity. Accordingly, the present inventors blended fatty acid glycerides with glycyrrhizin and coated the same with an enteric film, and discovered that the effect of glycyrrhizin was effectively demonstrated because said film was dissolved in the duodenum, causing a rapid absorption of glycyrrhizin in the duodenum or small intestines, which resulted in a quick migration into the blood.

Monoglycerides, diglycerides and triglycerides of fatty acids having medium chain length such as stearic acid, caprylic acid or capric acid can be cited as examples of the fatty acid glycerides of the present invention. Also, mixtures of these fatty acid glycerides can be utilized.

Any conventional enteric film that is utilized in pharmaceuticals can be employed in the present invention. Hydroxypropylmethylcellulose phthalate, cellulose acetate and hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate can be cited as examples.

Tablets, granules, powder and capsules can be cited as the drug forms of the preparations of the present invention.

The glycyrrhizin preparations of the present invention can be produced by any conventional drug preparation method. For example, in the case of capsules, fatty acid glycerides are added to glycyrrhizin and if necessary, excipient, binder, lubricant, surfactant, stabilizer, solubilizing aid, preservative and melting point adjusting agent can be added, followed by filling in capsules, which are then coated with an enteric film. Also, they can be produced by filling into capsules precoated with an enteric film, or filling granules precoated with an enteric film into capsules.

The blending ratio of glycyrrhizin and fatty acid glycerides varies with the type of fatty acid glyceride utilized. The preferred ratio is 10:1-1:100, and more preferably 1:1-1:10.0.

Since formulated products of glycyrrhizin with amino acids such as glycine, methionine and cysteine are commercially available, the drug preparations of the present invention can also be produced by adding other active ingredients such as the aforementioned amino acids.

There is no particular restriction to the content of glycyrrhizin in the present invention so long as the amount is capable of giving drug efficacy. The amount varies with symptoms and age, but the preferred single dose is 10-500 mg, with one to several doses per day.

Application examples of the preparations are shown in the following.

Application examples

Application Example 1 (Capsules)

Formulation 1

Monoammonium glycyrrhizinate	80 mg
Inviter-742 [transliteration]	320 mg
Hydroxypropylmethylcellulose phthalate	60 mg

Production method

After dispersing 80 mg monoammonium glycyrrhizinate in 320mg of Inviter-742 (trade name, product of Dynamit Nobel Co.), which is a mixture of monoglycerides, diglycerides and triglycerides of caprylic acid and capric acid, the mixture was filled in No. 1 capsules. After the fitting part was sealed with gelatin, coating was conducted using a solution of hydroxypropylmethylcellulose phthalate dissolved in a mixed solvent of methylene chloride and ethanol.

Formulation 2

Monoammonium glycyrrhizinate	80 mg
Inviter-742	320 mg
Hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate	60 mg

Production method

Monoammonium glycyrrhizinate 80 mg was dispersed in 320 mg of Inviter-742. The dispersed solution was then filled into empty capsules formed with hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate.

Application Example 2 (Granules)**Formulation 3**

Monoammonium glycyrrhizinate	80 mg
Stearic acid monoglyceride	100 mg
Lactose	100 mg
Light anhydrous silicic acid	50 mg
Hydroxypropylcellulose	5 mg
Magnesium stearate	10 mg
Hydroxypropylmethylcellulose phthalate	25 mg

Production method

Granulation was conducted with pulverized monoammonium glycyrrhizinate, stearic acid monoglyceride, lactose and light anhydrous silicic acid using an aqueous hydroxylpropylcellulose solution, and the granules were coated with a film using a solution of hydroxypropylmethylcellulose phthalate in a mixed solvent of methylene chloride-ethanol, followed by mixing with magnesium stearate.

The following capsules were produced by the same method.

Formulation 4

Dipotassium glycyrrhizinate	75 mg
Methionine	75 mg
Glycine	100 mg
Stearic acid monoglyceride	100 mg
Lactose	100 mg
Light anhydrous silicic acid	50 mg
Hydroxypropylcellulose	5 mg
Magnesium stearate	10 mg
Hydroxypropylmethylcellulose phthalate	25 mg

Application Example 3 (Soft capsules)**Formulation 5**

Glycyrrhizin	40 mg
Inviter-742	200 mg
Butyl benzoate	0.24 mg
Propyl benzoate	0.16 mg
Gelatin	100 mg

Hydroxypropylmethylcellulose phthalate 60 mg

Production method

Monoammonium glycyrrhizinate, butyl benzoate and propyl benzoate were dispersed in Inviter-742. The dispersed solution was filled into soft capsules, followed by coating with a solution of hydroxypropylmethylcellulose phthalate dissolved in a mixed solvent of acetone-ethanol.

The following soft capsules were produced by the same method.

Formulation 6

Glycyrrhizin	20 mg
Inviter-742	200 mg
Butyl benzoate	0.5 mg
Gelatin	100 mg
Hydroxypropylmethylcellulose phthalate	60 mg

Absorption experiment

Absorption of the preparations of the present invention was investigated based on the method of T. Nishihata et al (J. Pharm. Pharmacol., 38, 69 (1986).

Experimental method

A preparation was made by dispersing monoammonium glycyrrhizinate in Inviter-742, which was administered into the duodenum of rats under anesthesia with ether. For comparison, the aforementioned preparation was also administered into the stomach, and the same experiments were carried out for an aqueous monoammonium glycyrrhizinate solution (dissolved in physiological saline solution) by administering it into the duodenum or stomach.

After administration, blood was sampled periodically from the ophthalmic vein, and the glycyrrhizin concentration in the blood plasma was determined by HPLC. Here, the dose of glycyrrhizin was 20 mg/kg in all cases.

Experimental results

Table 1. Glycyrrhizin concentration in blood plasma ($\mu\text{g}/\text{m}$)

	① 投与部位	投与後の時間 ②			
		0.25	0.5	1.0	2.0
③ インベーダー分散	十二指腸 ⑤	5.7	13.9	18.9	3.1
③ インベーダー分散	胃 ⑥	N.D	N.D	N.D	N.D
④ 水溶液	十二指腸 ⑤	N.D	N.D	N.D	N.D
④ 水溶液	胃 ⑥	N.D	N.D	N.D	N.D

- Key:
- 1 Administration site
 - 2 Lapsed time after administration
 - 3 Dispersed in Inviter
 - 4 Aqueous solution
 - 5 Duodenum
 - 6 Stomach

The above results showed that almost no glycyrrhizin was detected in the blood plasma when glycyrrhizin was dispersed in Inviter and administered into the stomach, nor when glycyrrhizin was administered as an aqueous solution. On the other hand, when glycyrrhizin was dispersed in Inviter and administered into the duodenum, a significantly higher concentration of glycyrrhizin was detected in the blood plasma, compared with the other cases.

The result clearly indicates that the preparations of the present invention show superior absorption.

Effect of the invention

According to the present invention, even when orally administered, a preparation prepared by blending glycyrrhizin with fatty acid glycerides and coated with an enteric film shows an effect of increasing blood concentration of glycyrrhizin due to rapid absorption of glycyrrhizin in the duodenum or small intestines, which facilitates its migration into the blood.

⑫ 公開特許公報 (A) 平3-255037

⑬ Int. Cl.⁵
 A 61 K 47/14
 9/48
 9/52
 31/70

識別記号 庁内整理番号
 E 7624-4C
 S 7624-4C
 N 7624-4C
 ABE 7431-4C
 ABF 7431-4C
 ACS 7431-4C

⑭ 公開 平成3年(1991)11月13日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全4頁)

⑮ 発明の名称 グリチルリチン製剤

⑯ 特 願 平2-52350

⑯ 出 願 平2(1990)3月2日

⑰ 発明者 森田 隆和 大阪府豊中市北桜塚3丁目6番8号 北桜塚パークハイム
302号

⑰ 発明者 三田 四郎 兵庫県芦屋市東山町7丁目26番304号

⑰ 発明者 河嶋 洋一 京都府京都市西京区大原野西境谷町3丁目8番54号

⑰ 出願人 参天製薬株式会社 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号

⑰ 代理人 弁理士 滝川 敏雄

明細書

1. 発明の名称

グリチルリチン製剤

2. 特許請求の範囲

グリチルリチンまたはその塩類に脂肪酸グリセリドを配合し、腸溶性皮膜で被覆することを特徴とするグリチルリチン製剤。

3. 発明の詳細な説明

「産業上の利用分野」

本発明は血中への移行性を高めたグリチルリチン製剤に関する。

「從来技術、発明が解決しようとする課題及び課題を解決するための手段」

グリチルリチンまたはその塩類は単独もしくはアミノ酸などと配合し、肝炎、肝臓障害などの肝疾患、薬疹やアレルギー性気管支炎などのアレルギー性疾患や各種の炎症の治療に経口剤や注射剤の形で用いられている。

ところが、経口投与では胃酸による分解や肝臓での初回通過効果による代謝のため、血中に

グリチルリチンが検出されないと報告されている（治療学、7(5)704(1981)）。また、注射剤では肝疾患の患者のように長期間に及ぶ投与が必要な場合には患者の負担が大きいものとなる。一方、最近直腸内投与の製剤も報告されている（特開平1-294619号）が、患者にとってその取扱いがもつとも簡単であるのは経口剤であることから、経口剤の投与によりグリチルリチンの血中濃度を上げる方法について検討する必要があつた。

「発明の開示」

本発明はグリチルリチンまたはその塩類に脂肪酸グリセリドを配合し、腸溶性皮膜で被覆することを特徴とするグリチルリチン製剤に関する。

上記の塩としては、医薬として許容されるものであればよく、例えばカリウム、ナトリウムなどの金属塩、アンモニウム塩などが挙げられる。

グリチルリチンまたはその塩類は単独もしくはアミノ酸などと配合し、肝炎、肝臓障害などの肝疾患、薬疹やアレルギー性気管支炎などのアレル

ギー性疾患や各種の炎症の治療に経口剤や注射剤の形で用いられている。

ところが、経口投与では胃酸による分解や肝臓での初回通過効果による代謝のため、血中にグリチルリチンが検出されないと報告されている（治療学、7(5) 704(1981)）。また、注射剤では肝疾患の患者のように長期間に及ぶ投与が必要な場合には患者の負担が大きいものとなる。一方、最近直腸内投与の製剤も報告されている（特開平1-294619号）が、患者にとってその取扱いがもつとも簡単であるのは経口剤であることから、経口剤の投与によりグリチルリチンの血中濃度を上げる方法について検討する必要があつた。

そこで、本発明者らはこの問題について既往検討した結果、グリチルリチンまたはその塩類（以下グリチルリチンと総称する）に脂肪酸グリセリドを配合し、腸溶性皮膜を被覆した製剤を用いることにより、グリチルリチンの血中濃度を上げることができることを見いだした。

本発明製剤の消化管での吸収を調べるためにラッ

- 3 -

テアリン酸、カブリル酸やカブリシンなどのような中鎖の脂肪酸のモノグリセリド、ジグリセリドまたはトリグリセリドなどが挙げられる。また、これらの脂肪酸グリセリドの混合物を用いてもよい。

本発明における腸溶性皮膜は薬剤に通常用いられているものであればよく、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロースアセテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネットなどが挙げられる。

本発明製剤の剤型としては、錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤などが挙げられる。

本発明のグリチルリチン製剤は既知の製法を用いて調製すればよく、例えばカプセル剤であればグリチルリチンに脂肪酸グリセリドを加え、必要に応じて賦型剤、結合剤、滑潤剤、界面活性剤、安定化剤、溶解補助剤、防腐剤、融点調節剤等を加えてカプセルに充填し、これに腸溶性皮膜を被覆すればよい。また、あらかじめ腸溶性皮膜を被覆したカプセルに充填するか、腸溶性皮膜を被

- 5 -

トを用いた実験を行つた。詳細なデータについては吸収実験の項で述べるが、グリチルリチンを生理食塩水に溶解したものを胃または十二指腸内に投与しても血中にはグリチルリチンはほとんど検出されなかつた。又、グリチルリチンを脂肪酸グリセリドに分散させたものを胃に投与しても血中にはグリチルリチンは検出されなかつた。一方、グリチルリチンを脂肪酸グリセリドに分散させたものを十二指腸内に投与したものでは血中にグリチルリチンが検出された。この結果はグリチルリチンが直接腸内に投与されかつ、界面活性作用を有する脂肪酸グリセリドに分散させればその吸収促進効果によりグリチルリチンが吸収されることを示している。そこで本発明者らはグリチルリチンに脂肪酸グリセリドを配合し腸溶性皮膜を被覆しておけば、この皮膜が十二指腸で溶解するため、グリチルリチンが十二指腸や小腸で速やかに吸収されて血中に移行し、グリチルリチンの効果を有效地に発揮できることを見いだした。

本発明における脂肪酸グリセリドとしては、ス

- 4 -

した顆粒をカプセルに充填しても良い。

本発明製剤におけるグリチルリチンと脂肪酸グリセリドとの配合比は脂肪酸グリセリドの種類によつて異なるが、好ましくは10:1~1:100で、より好ましくは1:1~1:10.0である。

グリチルリチンはグリシン、メチオニン、システインなどのアミノ酸との配合剤でも市販されていることから、本発明製剤においてもこれらのアミノ酸など他の薬効成分を加えて配合剤としてもよい。

本発明におけるグリチルリチン含有量は薬効が発現できる量であれば特に制限はなく、症状、年令等によつて異なるが、好ましくは1回量が10~500mgで、1日1~数回投与することができる。

以下に製剤の実施例を示す。

「実施例」

実施例1（カプセル剤）

处方1

グリチルリチン モノアンモニウム塩	80mg
インバイター742	320mg

- 6 -

ヒドロキシプロピルメチル

セルロースフタレート 60g

製造方法

グリチルリチンモノアンモニウム塩 80g をカブリル酸とカブリン酸のモノグリセリド、ジグリセリド、トリグリセリドの混合物であるインバイター-742（商品名：ダイナマイトノーベル社）320g に分散させた後、1号カプセルに充填する。ゼラチンを用いてかん合部をシールした後、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートを塩化メチレンとエタノールの混液に溶解したものを用い被覆した。

処方 2

グリチルリチン モノアンモニウム塩 80g

インバイター-742 320g

ヒドロキシプロピルメチル

セルロースアセテートサクシネット 60g

製造方法

グリチルリチンモノアンモニウム塩 80g をインバイター-742 320g に分散させる。ヒドロ

- 7 -

酸マグネシウムを混合した。

同様の方法を用いて下記処方のカプセル剤を調製した。

処方 4

グリチルリチン ジカリウム塩	75g
メチオニン	75g
クリシン	100g
ステアリン酸モノグリセリド	100g
乳糖	100g
硬質無水ケイ酸	50g
ヒドロキシプロピルセルロース	5g
ステアリン酸マグネシウム	10g
ヒドロキシプロピルメチル	
セルロースフタレート	25g

実施例 3（軟カプセル剤）

処方 5

グリチルリチン	40g
インバイター-742	200g
安息香酸ブチル	0.24g
安息香酸プロピル	0.16g

キシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネットを用いて成型した腸溶性の空カプセルに分散液を充填した。

実施例 2（顆粒剤）

処方 3

グリチルリチン モノアンモニウム塩	80g
ステアリン酸モノグリセリド	100g
乳糖	100g
硬質無水ケイ酸	50g
ヒドロキシプロピルセルロース	5g
ステアリン酸マグネシウム	10g
ヒドロキシプロピルメチル	
セルロースフタレート	25g

製造方法

粉砕したグリチルリチンモノアンモニウム塩、ステアリン酸モノグリセリド、乳糖、硬質無水ケイ酸をヒドロキシプロピルセルロースの水溶液を用い造粒した後、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートの塩化メチレン-エタノール混液を用いて皮膜を被覆した。最後に、ステアリン

- 8 -

ゼラチン	100g
ヒドロキシプロピルメチル	
セルロースフタレート	60g

製造方法

グリチルリチンモノアンモニウム塩、安息香酸ブチル、安息香酸プロピルをインバイター-742 に分散させる。この分散液をゼラチン飲カプセルに充填後、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートのアセトン-エタノール混液で被覆した。

同様の方法を用いて下記処方の軟カプセル剤を調製した。

処方 6

グリチルリチン	20g
インバイター-742	200g
安息香酸ブチル	0.5g
ゼラチン	100g
ヒドロキシプロピルメチル	
セルロースフタレート	60g

[吸収実験]

- 9 -

T. Nishihataらの方法(J. Pharm. Pharmacol. 38, 69 (1986))に準じて、本発明製剤の消化管での吸収を調べた。

(実験方法)

グリチルリチン モノアンモニウム塩をインバイター 742 IC 分散させたものを調製し、エーテル麻酔下のラットの十二指腸内に投与した。比較のため、上記調製物を胃内に投与したもの、及びグリチルリチンモノアンモニウム塩の水溶液(生理食塩液に溶解)を口もしくは十二指腸内に投与したものも同様の実験を行つた。

投与後眼瞼脈そりより毎時的に採血し、血漿中のグリチルリチンの濃度をHPLCにより定量した。尚、グリチルリチンの投与量はいずれも20mg/kgとした。

(実験結果)

表1 血漿中のグリチルリチン濃度(μg/ml)

	投与部位	投与後の時間			
		0.25	0.5	1.0	2.0
インバイターに分散	十二指腸	8.7	13.9	18.9	3.1
インバイターに分散	胃	N.D	N.D	N.D	N.D
水溶液	十二指腸	N.D	N.D	N.D	N.D
水溶液	胃	N.D	N.D	N.D	N.D

以上のようにグリチルリチンをインバイターに分散させ胃に投与したもの、グリチルリチンを水溶液で投与したものはいずれも血漿中にはグリチルリチンがほとんど検出されなかつた。一方、グリチルリチンをインバイターに分散させ十二指腸内に投与したものは、他と比較してはるかに多くのグリチルリチンが血漿中に検出されることがわかつた。

このことから本発明製剤が優れた吸収性を示すことが明らかになつた。

「発明の効果」

本発明により、グリチルリチンに脂肪酸グリセ

- 1 1 -

- 1 2 -

リドを配合し、腸溶性皮膜を被覆した製剤にすれば経口投与においても、グリチルリチンが十二指腸や小腸で速やかに吸収されて血中に移行し、グリチルリチンの血中濃度を上げることができるという効果を示すものである。

出願人 大日本製薬株式会社

代理人 滝川敏雄

- 1 3 -